

УДК 616-092.577,15

©Коллектив авторов

## СИСТЕМА МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ/ИНГИБИТОРЫ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЁГКИХ И ЕЁ РОЛЬ В ОЦЕНКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ

Д.С. Эсмедляева<sup>1\*</sup>, Н.П. Алексеева<sup>1,2</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>, М.Е. Дьякова<sup>1</sup>, Т.Л. Перова<sup>1</sup>,  
Л.Д. Кирухина<sup>1</sup>, В.Ю. Журавлев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4; тел.: (812) 579-25-54; факс: (812) 579-25-73;  
эл. почта: Diljara-e@yandex.ru.

<sup>2</sup>Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана, Санкт-Петербург

Цель исследования состояла в определении связи показателей системы металлопротеиназы (ММП)/ингибиторы с характеристиками тяжести процесса при инфильтративном туберкулезе лёгких (ИТЛ), характера их изменений в ходе интенсивной фазы терапии (ИФТ), а также возможности использования для прогноза её эффективности наряду с реактантами острой фазы воспаления (РОФ). Исследование проводили в общей группе больных ИТЛ, а также в группах пациентов с разной скоростью репаративных изменений, выделенных ретроспективно согласно результатам ИФТ. Установлено: 1) ИТЛ характеризуется нарушением баланса в системе ММП/ингибиторы: повышенные уровни ММП-1,-9 сопровождались сохранением референтных значений ММП-3,-8, ТИМП-1 и низкой активностью  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке крови. 2) Изменения показателей системы ассоциированы с маркерами тяжести и активности процесса: ММП-1 – с наличием распада и типом чувствительности изолятов возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, ММП-9 – с объёмом деструкции, ММП-8 – с активностью процесса. 3) В ходе ИФТ в группах больных с разными сроками репарации отмечалась сходная динамика: снижение уровней ТИМП-1 и ММП-9 при отсутствии изменений ММП-1,-3,-8. 4) До и после ИФТ различия между группами установлены только по уровню ТИМП-1: выраженная положительная динамика сопровождалась более низким уровнем ингибитора. 5) По окончании ИФТ нарушение баланса в системе сохраняется, что можно расценивать как незавершённую репаративных процессов в лёгких и рассматривать как дополнительный критерий необходимости продолжения лечения. 6). В оценке прогноза ИФТ более информативно сочетанное использование показателей системы ММП/ингибиторы с РОФ, чем изолированное.

**Ключевые слова:** туберкулёз, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы металлопротеиназ, реактанты острой фазы воспаления, репарация

DOI 10.18097/PBMC20166205593

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно существующей ныне теории, ведущее значение в разрушении легочной ткани отводят дисбалансу в системе протеиназы–антипротеиназы. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – представители семейства  $Zn^{2+}$ -зависимых протеиназ, способны расщеплять все компоненты соединительнотканного матрикса, включая эластин, коллагены, протеогликаны и гликопротеины. По субстратной специфичности среди ММП выделяют коллагеназы, желатиназы, стромелизины и др. Большинство ММП секретируются в виде неактивных проферментов, в активации которых участвуют сериновые протеиназы. Регуляцию активности ММП в тканях осуществляют специфические тканевые ингибиторы (ТИМП); в физиологических жидкостях, в частности в крови, основным ингибитором считается альфа-2-макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ). ММП принимают участие в процессах воспаления, считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования и репарации, мобилизации факторов роста и процессинга цитокинов [1-3].

Роль ММП показана в патогенезе различных заболеваний, в том числе и при туберкулезе лёгких [4, 5]. Однако большая часть данных

получена в экспериментах *in vitro* [6]. Показано, что *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) стимулируют экспрессию ММП, воздействие которых при недостаточном уровне ТИМП способствует разрушению ткани легкого [7]. Роль ММП в механизмах возникновения деструкции тканей и казеозного некроза до сих пор ещё не нашла своего окончательного объяснения [8]. В единичных исследованиях приводятся данные о характере изменений представителей семейства ММП в ходе лечения в сыворотке крови и в плевральной жидкости [9, 10].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей показателей системы ММП/ингибиторы у больных инфильтративным туберкулезом лёгких (ИТЛ) в зависимости от клинических характеристик тяжести процесса, его активности и определение их прогностической значимости в оценке результатов интенсивной фазы терапии (ИФТ).

### МЕТОДИКА

Обследовано 66 впервые выявленных больных ИТЛ (47 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз устанавливали на основании компьютерно-

\* - адресат для переписки

томографических исследований органов грудной клетки и результатов бактериологического исследования мокроты. Анализ данных проводили как в общей группе больных, так и в группах с разными сроками репарации, выделенных ретроспективно, согласно результатам ИФТ: I группу (n=42) составили больные с исчезновением признаков интоксикации, рассасыванием инфильтрации и ликвидацией полостей распада, II группу (n=24) – пациенты с замедленной инволюцией, у которых полости распада уменьшались, но сохранялись. Прекращение бактериовыделения достигнуто в 100% случаев. Лечение проводили согласно инструкции по химиотерапии больных туберкулёзом в соответствии с Приказом М РФ №109. Клиническая характеристика тяжести процесса исследуемых групп приведена в таблице 1. Все пациенты дали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Исследование показателей системы ММП/ингибиторы в сыворотке крови включало определение уровня коллагеназ проММП-1 и ММП-8 (набор Quantikine Human Pro-MMP-1, DMP100, антитела получены на рекомбинантный белок Pro-MMP-1 человека; Human Total MMP-8 DMP800, “R&D Systems”, США); желатиназы ММП-9, стромелизина ММП-3 и ТИМП-1 (Human MMP-9 BMS2016; Human MMP-3 BMS2014; Human IL-TIMP-1 BMS2018 (“Bender MedSystems”, США) методом ELISA, согласно протоколу производителя. Уровни реактантов острой фазы воспаления (РОФ): гаптоглобина (ГП) и  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина (АКГ) –

определяли иммунотурбодиметрически с наборами Konelab (“Thermo Fisher Scientific”, Финляндия), активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -МГ – по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-пара-нитроанилида (“ICN Biomedicals Inc.”, США)[11]. Референтную группу составили здоровые доноры. Исследования проводили дважды – до и после ИФТ. Для статистического анализа использовали программу Statistica 7.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_1$ - $Q_3$ ). Оценку достоверности различий величин показателей до лечения проводили с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, в динамике ИФТ – методом ANOVA Repeated, проверку значимости результатов корреляционного анализа – по критерию Фишера. Дискриминантный анализ применяли для выделения минимального числа признаков, обеспечивающих прогнозирование результатов ИФТ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения уровня ферментов различных ММП в общей группе больных ИТЛ были неоднородны. Концентрация желатиназы (ММП-9) была повышена в 15 раз, коллагеназы ММП-1, об изменении которой мы судили по уровню её предшественника проММП-1, в 1,83 раза, тогда как уровень другой коллагеназы – ММП-8, как и представителя стромелизинов – ММП-3, не выходил за пределы референтных значений (см. табл. 2).

Таблица 1. Клинические характеристики тяжести процесса общей группы больных ИТЛ

Характеристика тяжести процесса		Группа больных		
		Общая группа	I группа	II группа
Распространенность процесса в лёгком	ограниченные	57,41%	63,89%	44,44%
	распространённые	42,59%	36,11%	55,56%
Наличие деструкции и размеры полости	нет	18,42%	11%	16%
	меньше 4 см	32,89%	42,22%	48,65%
	больше 4 см	48,68%	46,78%	61,54%
Бактериовыделение и его интенсивность	отсутствует	27,87%	25,64%	31,82%
	скудное	21,31%	25,64%	13,64%
	среднее	27,87%	25,64%	31,82%
	обильное	22,95%	23,08%	22,73%
Тип чувствительности изолятов МБТ к противотуберкулёзным препаратам	чувствительные	52,27%	62,07%	33,33%
	устойчивые	47,73%	37,93%	66,67%*

Примечание. Достоверность различий между группами \* -  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Содержание показателей системы ММП/ингибиторы сыворотки крови общей группы больных ИТЛ до лечения, Me

Показатели	Общая группа ИТЛ	Референтные значения
проММП-1 нг/мл	3,49 (1,67-6,82)*	1,91 (1,38-3,19)
ММП-8 нг/мл	18,36 (10,67-30,77)	13,15 (10,27-31,9)
ММП-3 нг/мл	20,85 (10,27-29,94)	21,09 (10,27-31)
ММП-9 нг/мл	980,65 (51-3339)*	64,33 (28,7-92,73)
ТИМП-1 нг/мл	723,05 (560,47-1047,23)	636,75 (151,0-958,87)
$\alpha_2$ -МГ нмоль/мин	2,16 (1,95-2,47)*	2,46 (2,18-3,0)

Примечание: \* - различия значимы с референтной группой.

Исследование ингибиторного потенциала выявило значимые изменения только активности  $\alpha_2$ -МГ; уровень ТИМП-1 не превышал референтный. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между ферментами (ММП-9 – ММП-3,  $r=0,55$ ;  $p\leq 0,02$ ), ингибиторами ( $\alpha_2$ -МГ – ТИМП-1 и  $\alpha_1$ -ПИ –  $r=-0,3$ ;  $p\leq 0,01$ ,  $r=-0,41$ ;  $p\leq 0,0002$ ), а также связь ферментов с ингибиторами (ММП-9 –  $\alpha_2$ -МГ ( $r=-0,31$ ;  $p\leq 0,004$ )).

Таким образом, у больных ИТЛ наблюдается отчётливое преобладание протеолитического потенциала над ингибиторным, создающее предпосылки для деструктивных процессов и характеризующее тяжесть процесса.

Оценка тяжести процесса формируется по совокупности его клинических характеристик, таких как наличие деструкции, её объём, распространённость процесса, наличие бактериовыделения, характеристика лекарственной устойчивости штаммов МБТ к противотуберкулёзным препаратам, а также острота и активность специфического процесса [12].

Согласно полученным результатам, в общей группе больных ИТЛ наличие деструкции и лекарственной устойчивости изолятов МБТ к противотуберкулёзным препаратам сопровождалось повышением уровня ММП-1. Медианные значения фермента при наличии деструкции достигли 4,15 (1,8-7,8) нг/мл, при наличии лекарственно устойчивых штаммов к противотуберкулёзным препаратам 6,6 (2,2-8,7) нг/мл, тогда как у пациентов с менее тяжёлыми процессами их величина оставалась в референтных пределах. Многократное повышение уровня ММП-9 относительно нормы отмечены при сопоставлении со всеми характеристиками тяжести процесса ( $p<0,05$ ), однако значимые отличия установлены только при сопоставлении групп больных с разным объёмом деструкции: обширные поражения (полости более 4 см) сопровождалась большей степенью прироста фермента по сравнению с ограниченными (полости меньше 4 см). Наличие деструкции (независимо от её объёма) сопровождалось снижением активности  $\alpha_2$ -МГ ( $p<0,05$ ) относительно нормы. Полученные результаты иллюстрируются корреляционными связями ММП-1 и  $\alpha_2$ -МГ с наличием деструкции ( $r=0,42$ ,  $r=0,41$ ;  $p\leq 0,03$ ), ММП-1 – с лекарственной устойчивостью штаммов МБТ к противотуберкулёзному лечению ( $r=0,41$ ;  $p\leq 0,03$ ), а ММП-9 – с объёмом поражения ( $r=0,35$ ;  $p\leq 0,03$ ).

Изменений ММП-3,-8 и ТИМП-1 у больных ИТЛ в зависимости от выбранных показателей тяжести процесса установлено не было.

Возможность использования показателей системы для оценки активности и остроты процесса

проводили путём сопоставления их величин с величиной РОФ – белков крови, обладающих многообразными защитными функциями, традиционно используемых для характеристики активности заболевания при различных воспалительных процессах, в том числе и при туберкулёзе. Мы использовали уровни ГП, АКГ и  $\alpha_1$ -ПИ как наиболее информативные для наблюдения за течением хронических процессов [13].

У больных ИТЛ содержание ГП и АКГ не отличалось от референтного уровня, тогда как активность  $\alpha_1$ -ПИ была повышена (см. табл. 3).

Таблица 3. Содержание РОФ в сыворотке крови общей группы больных ИТЛ до лечения, Ме

Показатели	Общая группа ИТЛ	Референтные значения
ГП г/л	1,31 (0,93-1,86)	1,04 (0,9-1,1)
АКГ г/л	1,19 (0,77-1,7)	0,96 (0,88-1,08)
$\alpha_1$ -ПИ нмоль/мин	2,13 (1,8-2,39)*	1,43 (1,22-2,09)

Примечание: \* - различия значимы с референтной группой.

Согласно данным корреляционного анализа, наибольшее число связей с РОФ установлено у ММП-8, изменения ММП-1 характеризовались наличием двух, ТИМП-1 – одной зависимостью, а в случае ММП-3,-9 они отсутствовали (см. табл. 4).

Суммируя полученные данные, можно предположить, что у больных ИТЛ изменения различных ферментов характеризуют разные стороны процесса. Как и в работе Ugarte-Gil и соавторов [10], изменения уровня ММП-1 в нашем исследовании связаны с наибольшим числом показателей тяжести процесса. Установленное повышение уровня протеиназы при наличии деструкции, подтверждает её ведущую роль на начальных стадиях процесса и согласуется с литературными данными [8, 14, 15].

Известно, что основным источником ММП-8 являются нейтрофилы, стимулирующие разрушение ткани лёгкого; увеличение их числа отражает остроту процесса [16]. Установленные нами корреляционные связи уровня протеазы с АКГ, способным ингибировать миграцию нейтрофилов, и с  $\alpha_1$ -ПИ – основным ингибитором эластазы, являющейся продуктом дегрануляции нейтрофилов, подтверждает связь ММП-8 с нейтрофилами у больных ИТЛ. Это свидетельствует об определённых перспективах использования уровня ММП-8 для характеристики остроты и активности процесса.

Повышение ММП-9 установлено у всех больных, что, по-видимому, отражает факт наличия воспалительного процесса. Однако степень

Таблица 4. Коэффициенты корреляций между величинами показателей системы ММП/ингибиторы с РОФ в сыворотке крови общей группы больных ИТЛ до лечения

РОФ	Показатели системы ММП/ингибиторы в общей группе больных ИТЛ					
	проММП-1	ММП-3	ММП-8	ММП-9	ТИМП-1	$\alpha_2$ -МГ
ГП	0,37 ( $p\leq 0,008$ )	-	0,49 ( $p\leq 0,02$ )	-	-	-
АКГ	-	-	0,49 ( $p\leq 0,02$ )	-	0,45 ( $p\leq 0,004$ )	-
$\alpha_1$ -ПИ	0,54 ( $p\leq 0,02$ )	-	0,45 ( $p\leq 0,004$ )	-	-	-

её увеличения определяет объём деструктивных изменений. Это согласуется с экспериментальными данными о влиянии ММП-9 на формирование гранулемы. В случае подавления экспрессии фермента, размеры гранулемы уменьшаются [17]. Причиной повреждения коллагенового каркаса следует рассматривать и низкую активность  $\alpha_2$ -МГ, на долю которого приходится до 95% связывающей коллагенолитической активности сыворотки крови. Таким образом, ответить на вопрос, поставленный Elington с соавторами [5] о том, принадлежит ли доминирующая роль – ММП-1 или ММП-9 при туберкулёзной патологии, достаточно трудно. Увеличение ММП-1 не столь выражено, но оно обеспечивает начальные стадии процесса, тогда как значительное повышение ММП-9, характеризует изменение объёма поражения.

Следующей задачей исследования была оценка характера изменений показателей системы ММП/ингибиторы в ходе ИФТ и определение их прогностической значимости в оценке её эффективности. Ретроспективно, согласно результатам ИФТ, из общей группы больных были выделены две группы с разной скоростью репаративных изменений. К окончанию ИФТ в обеих группах наблюдалось прекращение бактериовыделения; при этом в группе I отмечено закрытие полостей распада и значительное клиническое улучшение состояния больных. В группе II полости распада лишь уменьшились в размерах, что расценивалось как менее выраженная положительная динамика. Ретроспективный анализ показал, что до лечения группы были однородны почти по всем показателям тяжести процесса, за исключением значимых различий по типу чувствительности изолятов МБТ к противотуберкулёзным препаратам (см. табл. 1).

Таблица 5. Динамика показателей системы ММП/ингибитор и белков РОФ в ходе ИФТ в группах с разными сроками репарации, Ме

Показатели	I группа		II группа		Референтная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
проММП-1 нг/мл	3,30 (1,81-5,34)*	4,47 (1,35-5,1)*	5,08 (1,51-8,08)*	4,41 (1,16-6,19)*	1,91 (1,38-3,19)
ММП-3 нг/мл	22,37 (15,30-33,66)	19,7 (11,85-25,97)	11,72 (8,82-22,7)	5,10 (2,53-6,93)	21,09 (10,27-31)
ММП-8 нг/мл	14,51 (11,59-28,90)	13,61 (8,97-23,56)	25,60 (9,53-40,54)	16,32 (11,34-32,73)	13,15 (10,27-31,9)
ММП-9 нг/мл	911,9 (356,9-1441,2)*	174,0 (116,7-716,1)*,**	961,9 (569,6-1584,4)*	223,1 (72,1-208,1)*,**	64,3 (28,7-92,7)
ТИМП-1 нг/мл	701,1 (874,4-366,9)	536,1 (447,1-662,8)**	748,9 (575,1-504,2)*,***	590,7 (492,1-779,0)*,***	636,7 (151,1-758,8)
$\alpha_2$ -МГ нмоль/мин	2,10 (1,95-2,4)*	1,98 (1,80-2,40)*,**	2,25 (2,10-2,47)*	2,00 (1,85-2,27)*,**	2,46 (2,18-3,0)
$\alpha_1$ -ПИ нмоль/мин	2,16 (1,80-2,39)*	2,09 (1,50-2,48)**	2,10 (1,74-2,39)*	2,17 (1,94-2,43)*,***	1,43 (1,22-2,09)
ГП г/л	1,23 (0,93-1,54)	0,86 (0,53-1,16)	1,74 (0,87-2,23)*	0,84 (0,54-1,25)**	1,04 (0,9-1,1)
АКГ г/л	1,06 (0,77-1,54)	0,85 (0,64-1,20)	1,56 (0,88-1,81)*	0,72 (0,65-0,98)**	0,96 (0,88-1,08)

Примечание: \* - достоверность различий с референтным уровнем; \*\* - достоверность различий между первым и вторым сроком внутри группы; \*\*\* - достоверность различий между группами.

Из изученных показателей системы ММП/ингибиторы различия между двумя группами до лечения касались только уровня ТИМП-1: в группе II он был выше, чем в I, и превышал референтный уровень, тогда как в I группе он находился в пределах нормы. Активность  $\alpha_2$ -МГ была значимо снижена в обеих группах (см. табл. 5). Исходно в обеих группах наблюдалось доминирование протеолитического уровня над ингибиторным: отмечено повышение уровней ММП-1,-9 при отсутствии изменений ММП-3 и -8. В ходе лечения наблюдались изменения только двух показателей: снижение количества ММП-9 и ТИМП-1. Однако уровень первого оставался повышенным в обеих группах и после ИФТ, тогда как величина второго в группе II нормализовалась. Таким образом, по окончании лечения в обеих группах нарушение равновесия в системе ММП/ингибиторы сохранялось: концентрации ММП-1 и -9 оставались повышенными, не отличались от нормы значения ММП-3, и -8, а активность  $\alpha_2$ -МГ была низкой. Различия между группами после лечения, как и до него, касались только уровня ТИМП-1: в группе с замедленными сроками репарации он выше ( $p \leq 0,05$ ), при том, что его медианные значения в обеих группах укладывались в референтный интервал.

В ходе корреляционного анализа в группах с разной скоростью репаративных изменений отмечены сходные зависимости. До лечения обнаружена обратная взаимосвязь между уровнями ингибиторов – ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -МГ ( $r = -0,45$  и  $-0,51$ ;  $p \leq 0,05$ ), а после лечения отрицательные связи установлены между уровнями ферментов – ММП-1 и ММП-9 ( $r = -0,6$  и  $-0,7$ ;  $p \leq 0,05$ ) в I и II группе соответственно.

Исходно в обеих группах отмечена разная степень изменений концентраций РОФ при отсутствии

их значимых отличий между группами. В I группе установлен референтный уровень ГП и АКГ при повышенной активности  $\alpha_1$ -ПИ, а во II группе – значения всех трёх белков были повышены. В ходе лечения в первой группе активность  $\alpha_1$ -ПИ снижалась, и по окончании ИФТ уровни всех РОФ не отличались от референтного. Во II группе нормализовались только концентрации ГП и АКГ, тогда как активность  $\alpha_1$ -ПИ сохранялась высокой. Таким образом, по окончании ИФТ между группами появляются различия, обусловленные сохранением высокой активности  $\alpha_1$ -ПИ в группе с замедленной динамикой.

Характер деструктивных процессов обусловлен в первую очередь особенностями макроорганизма, его способностью адекватно отвечать на инвазию патогена, и во вторую – свойствами возбудителя. Возможно, с этим связано наличие однонаправленных изменений показателей системы и сходство корреляционных зависимостей в группах с разной скоростью репарации, тогда как различная их длительность обусловлена преобладанием во II группе пациентов с наличием лекарственно устойчивых штаммов МБТ к противотуберкулезным препаратам (см. табл. 1), которых отличает более тяжёлое течение заболевания [18].

Суммируя полученные данные, можно сказать, что снижение уровней ММП-9, ТИМП-1 и  $\alpha_1$ -ПИ служит индикатором значительного клинического улучшения ИФТ. Это согласуется с литературными данными о том, что повышение  $\alpha_1$ -ПИ в ходе лечения маркирует сохранение тяжести процесса и наличие деструктивных изменений [19]. Следует заметить, что в I группе, где отмечен более выраженный клинический эффект, по окончании ИФТ наблюдается нормализация только белков РОФ, а не ММП. Это может служить отражением снижения остроты, но не активности процесса, свидетельствующее о продолжающихся репаративных изменениях и необходимости продления лечения не только во II-ой, но и в I-ой группе.

Прогнозирование инцидентности (принадлежность пациента к той или иной группе) I-ой и II-ой групп до лечения на основе расчёта диагностической информативности ММП и белков РОФ одновременно, согласно тесту бинарной классификации, включающему определение их чувствительности (доли истинно положительных случаев) и специфичности (доли истинно отрицательных случаев), возможно в 41% и 69% соответственно. Следовательно, применение их по отдельности недостаточно для дифференциации больных I-ой и II-ой групп до лечения. Однако, сочетание величин показателей системы ММП/ингибиторы и белков РОФ позволила классифицировать больных I и II группы с диагностической точностью, равной 85%. Одна из лучших дискриминантных функций, позволяющая прогнозировать скорость репаративных изменений, представляет собой линейную комбинацию признаков с коэффициентами:  $0,23 \times \text{проММП-1} + 2,21 \times \alpha_2\text{-МГ} + 1,09 \times \alpha_1\text{-ПИ} + 0,003 \times \text{ТИМП-1}$ . Включение уровней ММП-3, -8 и -9 не отразилось на анализе результативности

прогнозирования. Интерпретируя полученные коэффициенты, можно сказать, что у пациентов с более низкими значениями представленных показателей относительно референтного уровня вероятность перехода процесса в инволютивную фазу будет выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе данные расширяют представление о состоянии системы ММП/ингибиторы при ИТЛ. В исследовании установлен различный характер изменений представителей семейства ММП, показана их связь с клиническими характеристиками тяжести и активности процесса (по уровню РОФ). Определена динамика величин показателей системы и РОФ у больных ИТЛ в группах с разной скоростью репаративных изменений и их прогностическая роль в оценке эффективности ИФТ.

Установлено нарушение баланса в системе ММП/ингибиторы: повышение уровней ММП-1 и ММП-9 наряду с референтными значениями ММП-3, -8 сопровождается низким уровнем ингибиторной защиты: значимо снижена активность  $\alpha_2$ -МГ и отсутствует компенсаторное повышение уровня ТИМП-1. Наибольшее число связей с клиническими характеристиками процесса характерно для ММП-1, а с РОФ (ГП, АГП и  $\alpha_1$ -ПИ) – для ММП-8, что позволяет рассматривать последнюю как маркер его остроты и активности.

Группы с разными сроками репарации как до лечения, так и после отличались только по уровню ТИМП-1: в группе с торпидным течением, по сравнению с выраженной положительной динамикой, уровень ингибитора был выше. В ходе лечения в группах с разными сроками репарации установлено сходство по снижению уровней ТИМП-1 и ММП-9 и отсутствие изменений ММП-1, -3, -8.

Для прогноза результатов ИФТ информативнее совместное использование величин показателей системы ММП/ингибиторы с белками РОФ. Оптимальным прогностическим комплексом из числа изученных показателей является сочетание ММП-1 с тремя ингибиторами протеиназ (ТИМП-1,  $\alpha_1$ -ПИ и  $\alpha_2$ -МГ), свидетельствующее, что изменения ингибиторного потенциала как фактора защиты играют ведущую роль и определяют скорость репарации. Следует обратить внимание, что даже при значительной клинко-рентгенологической регрессии процесса, проявляющейся ликвидацией полостей распада и абациллированием всех пациентов, наряду с нормализацией РОФ, нарушение баланса в этой системе сохраняется. Отсутствие равновесия в системе ММП/ингибиторы по окончании ИФТ свидетельствует о незавершённости репаративных изменений в лёгких, что дополнительно подтверждает необходимость продолжения специфического лечения.

Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н. И.В. Воронкиной (ст.н. сотр. отдела клеточных культур Института цитологии РАН) за ценные советы и замечания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева Н.И. (1998) Биоорган. химия, **24**, 217-226.
2. Apte S.S., Park W.C. (2015) Matrix Biology, **44**, 1-6.
3. Gill S.E., Parks W.C. (2008) Int. J. Biochem. Cell Biol., **40**(6-7), 1334-1347.
4. Houghton A.M. (2015) Matrix Biol., **44-46**, 167-174.
5. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. (2011) European Respiratory J., **38**, 456-464.
6. Ramos-Martinez A.G., Enciso-Moreno J.A., Espinosa-Ayala I., Mata-Espinoza D., Rivas-Santiago B., Trujillo-Paez V., Serrano C.J. (2015) Experimental Lung Res., **41**(1), 1-11.
7. Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. (2001) Infection and immunity, **69**(9), 5661-5670.
8. Kübler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N.C., Andrade B.B., Orandle M., Bock K.W., Xu Z., Bagci U., Molura D. et al. (2015) J. Pathology, **235** (3), 431-444.
9. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S. (2002) International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, **6**(8), 713-719.
10. Ugarte-Gil C.A., Elkington P., Gilman R.H., Coronel J., Tezer L.B., Bernabe-Ortiz A., Moore D.A. (2013) PLoS One, **8**(4), e61333.
11. Веремко К.Н. (1988) Протеолиз в норме и при патологии. Киев, Здоровье, 200 с.
12. Иванова О.Г., Мордык А.В., Батищева Т.Л., Руднева С.Н. (2014) Медицинский альянс, **3**, 19-23.
13. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Павлова М.В., Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Перова Т.Л. (2012) Клиническая лабораторная диагностика, **5**, 31-34.
14. Эсмедляева Д.С., Титаренко О.Т., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Перова Т.Л. (2015) Туберкулёз и болезни лёгких, **93**(8), 38-42.
15. Elkington P., Shiomi T., Breen R., Nuttall R.K., Ugarte-Gil C.A., Walker N.F., Edwards D.R. (2011) J. Clin. Invest., **121**(5), 1827-1833.
16. Ong C.W., Elkington P.T., Brilh S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M.T., Tezera L.B., Gilman R.H. (2015) PLoS Pathog., **11**(5), e1004917.
17. Price N.M., Gilman R.H., Uddin J., Recavarren S., Friedland J.S. (2003) J. Immunol., **171**(10), 5579-5586.
18. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В., Галкин В.Б., Гринберг Л.М., Журавлев В.Ю., Кравченко М.А., Красноборова С.Ю., Мордык А.В., Петренко Т.И. (2014) Медицинский альянс, **3**, 39-58.
19. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Комиссарова О.Г. (2009) Пробл. туб. и болезней лёгких, **11**, 40-47.

Поступила: 15. 03. 2016.  
Принята к печати: 30. 09. 2016.

## THE SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR ROLE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

*D.S. Esmedlyaeva<sup>1</sup>, N.P. Alexeyeva<sup>1,2</sup>, N.V. Sapozhnikova<sup>1</sup>, M.E. Dyakova<sup>1</sup>, T.L. Perova<sup>1</sup>,  
L.D. Kiryukhina<sup>1</sup>, V.Y. Zhuravlev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Phthisiopulmonology,  
2/4 Ligovsky pr., Saint-Petersburg, 191036 Russia; tel.: +7(812)579-25-54; fax: +7(812)579-25-73;  
e-mail: Diljara-e@yandex.ru.

<sup>2</sup>Valdman Institute of Pharmacology, Saint-Petersburg, Russia

The aim of this study was to examine the relationship between serum levels of parameters of the system metalloproteinase (MMP)/inhibitors with severity of infiltrative pulmonary tuberculosis (ITL), changes in examined parameters during the intensive phase treatment (IPT), as well as possibility of their use for prediction of IPT effectiveness, along with acute-phase proteins (AFP). The study included ITL patients which were subdivided into two groups (I and II) with different rates of reparative changes. It was shown that: 1) ITL is characterized by impairments in the system MMP/inhibitors: the levels of MMP-1, -9 increased, MMP-3, -8, TIMP-1 remained at the reference values and  $\alpha_2$ -macroglobulin was low. 2) Changes of the parameters of the system MMP/inhibitors were associated with markers of severity and activity of the process: MMP-1, with the presence of destruction and sensitivity of the pathogen (*Mycobacterium tuberculosis*; MBT) to anti-TB drugs, MMP-9, with the volume of destruction, MMP-8 – with activity of tuberculosis. 3) TIMP-1 and MMP-9 concentrations decreased during treatment in groups with different rates of reparative process, whereas proMMP-1, MMP-3,-8 remained unchanged. 4) Before and after IPT, the level of TIMP-1 was higher in the group of patients with slower rate of reparative processes. 5) After IPT the imbalance in the system MMP/inhibitor preserved thus suggesting continuation of the reparative process. 6) Use of combination of MMP and AFR is more informative in predicting efficacy of IPT.

**Key words:** tuberculosis, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinase inhibitors, acute phase proteins, reparation